

## MICROANGIOPATÍA TROMBÓTICA TUMORAL PULMONAR. A PROPÓSITO DE UN CASO

Dra. Laura Martín-Biel / Dra. Sara Gomara-de la Cal / Dra. María Aguado-Agudo / Dra. Jorge Rodríguez-Sanz /  
Dra. Isabel Pilar Jiménez-Gonzalo / Dra. Cristina Alexandra Romero-Espinosa  
Servicio de Neumología del Hospital Universitario Miguel Servet

### RESUMEN

La microangiopatía trombótica es una patología vascular cuyas causas más frecuentes son las secundarias, siendo la patología tumoral una de ellas.

La microangiopatía trombótica tumoral pulmonar es una causa rara de disnea rápidamente progresiva en contexto de un proceso oncológico, asociándose más frecuentemente con adenocarcinomas. Esta entidad podría representar una forma avanzada de tromboembolismo pulmonar tumoral, pero la rápida progresión de la hipertensión pulmonar con un pronóstico fatal supone un desafío clínico, ya que en la mayoría de casos el diagnóstico de confirmación es post-mortem (1,2). De hecho, es muy habitual que los hallazgos de microembolias pulmonares en autopsias sean más llamativas de lo clínicamente aparente.

Se describe el caso de un varón de 51 años con historia de un colangiocarcinoma intrahepático avanzado que desarrolló un cuadro de disnea e insuficiencia respiratoria rápidamente progresiva, explicando las dificultades en el proceso diagnóstico de un cuadro de microangiopatía trombótica tumoral pulmonar.

### PALABRAS CLAVE

microangiopatía trombótica, tumoral, hipertensión pulmonar

### ABSTRACT

Thrombotic microangiopathy is a vascular pathology which most frequently causes are secondary, and tumoral is one of them.

Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy is a rare cause of rapidly progressive dyspnea in an oncological process context, more frequently related with adenocarcinomas. That pathology could represent an advanced form of tumoral pulmonary thromboembolism but, fast progression of pulmonary hypertension with fatal prognosis supposed a clinical challenge, as most of cases have a postmortem confirmation diagnosis. In fact, it is frequent that capillary microthrombi in autopsies were more significant than clinically relevant.

We describe a case of a man of 51 years with history of advanced intrahepatic cholangiocarcinoma which presented dyspnea and rapidly progressive respiratory insufficiency. We explain the difficulties of the diagnostic process in a case of pulmonary tumor thrombotic microangiopathy.

### KEYWORDS

thrombotic microangiopathy, tumor, pulmonary hypertension

# Notas Clínicas

## INTRODUCCIÓN

La microangiopatía trombótica se trata de una lesión anatomopatológica mediada por disfunción endotelial y caracterizada por formación de microtrombos capilares a diferentes niveles. En consecuencia, se produce trombopenia por consumo y anemia hemolítica no autoinmune con presencia de esquistocitos en sangre periférica, así como aumento de LDH y bilirrubina indirecta, descenso de la haptoglobina, test de Coombs directo negativo y reticulocitos aumentados<sup>3</sup>.

Las causas son múltiples y suponen un reto para el diagnóstico diferencial. Las causas primarias suponen un 6%, y son el Síndrome Hemolítico Urémico Atípico (SUH) inmunomediado por alteraciones genéticas en FHC, PCM y C3 entre otros, y Púrpura Trombótica Trombocitopénica (PTT) por actividad de ADAMTS13 <5-10%. Las causas secundarias suponen un 95% de casos destacando la preeclampsia (35%), infecciones (33%) típicamente por E coli cepas O157:H7 por toxina shiga y Sighella, fármacos (26%), tumores malignos (19%), trasplante de órganos sólidos o de progenitores hematopoyéticos (17%), conectivopatías (9%) e hipertensión arterial maligna (4%). Dentro de las neoplasias, los adenocarcinomas suponen un 40% de los casos<sup>4</sup>.

Cuando la causa de esta entidad es tumoral y cursa con afectación vascular pulmonar, puede desembocar en hipertensión arterial pulmonar con insuficiencia respiratoria rápidamente progresiva. En la mayoría de casos, en gran medida por la baja sospecha diagnóstica, el manejo es tardío y complejo.

## CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un varón de 51 años con antecedentes de colangiocarcinoma intrahepático avanzado en 4ª línea de tratamiento con fluorouracilo, que además tenía hipertensión portal. Consultó por disnea grado III mMRC, insuficiencia respiratoria (saturación de oxígeno basal 88%) e ictericia. Analíticamente presentaba aumento de bilirrubina total a expensas de la indirecta, patrón colestásico y fallo hepático. Se solicitó ecografía abdominal sin evidencia de alteraciones biliares ni dilatación de la vía biliar.

Se realizó TC toraco-abdominal sin lesiones pleuroparenquimatosas sugestivas de proceso infeccioso o metástasis pulmonares, con estabilidad del proceso oncológico conocido.

Ante la necesidad de oxigenoterapia progresivamente mayor y ausencia de hallazgos en



Fig. 1. Gammagrafía de perfusión que muestra captación heterogénea con regiones periféricas hipoperfundidas bilaterales.

## Notas Clínicas

las pruebas realizadas, se solicitó ecocardiograma que evidenciaba dilatación e hipocontractilidad del ventrículo derecho con signos de hipertensión pulmonar moderada. Aunque la evolución y clínica del paciente no orientaban a un tromboembolismo pulmonar, se realizó AngioTC dados los hallazgos en el ecocardiograma, el cual descartó dicha patología. Sin embargo, se solicitó una gammagrafía de perfusión que evidenciaba una captación muy heterogénea del trazador en ambos campos pulmonares, con múltiples defectos periféricos subsegmentarios compatibles con tromboembolismo pulmonar (Fig. 1), por lo que se decidió iniciar anticoagulación.

Analíticamente presentaba progresivo empeoramiento con trombopenia severa (19000 plaquetas) y anemia de perfil hemolítico: hemoglobina (6,7 g/dl) y haptoglobina descendida, bilirrubina muy elevada (14,8 mg/dl) a expensas de directa (6 mg/dl) e indirecta y aumento de LDH (4271 U/L) con elevación de transaminasas (GOT 487 U/L y GPT 540 U/L). Se comentó con Hematología y se realizó test de Coombs Directo resultando negativo. En frotis de sangre periférica se observaba un 4.9 % de esquistocitos.

Con estos hallazgos se planteó el diagnóstico de microangiopatía trombótica secundaria tumoral o por fármacos quimioterápicos, que condicionaba una situación de hipertensión pulmonar con debut agudo, en paciente sin patología respiratoria ni vascular previa.

Se intentó completar estudio mediante análisis de la actividad de ADAMTS 13 por la posibilidad de tratamiento mediante recambios plasmáticos pero, pendientes de este resultado, se produjo un empeoramiento respiratorio asociado a episodios sincopales y aumento de necesidad de oxígeno. Finalmente tuvo lugar el fallecimiento del paciente por insuficiencia respiratoria. Post mortem, se reveló una actividad de ADAMTS 13 del 50%, descartándose la microangiopatía trombótica primaria y apoyando la sospecha de causa secundaria de origen tumora<sup>5</sup>.

### DISCUSIÓN

La microangiopatía trombótica tumoral pulmonar se trata de un subtipo dentro de la

hipertensión pulmonar tumoral, al igual que la microembolia tumoral pulmonar, debida a la alteración de la microvasculatura pulmonar de causa tumoral. La microembolia se define como la oclusión de la microvasculatura pulmonar por células tumorales y trombos asociados, mientras que la microangiopatía trombótica se caracteriza por la remodelación más extensa de los vasos pulmonares asociada a nidos de émbolos tumorales. Sin embargo, probablemente ambas entidades representen el espectro de una misma enfermedad<sup>2</sup>.

A nivel anatomopatológico, se observan émbolos de células tumorales microscópicas, no necesariamente oclusivas, y proliferación oclusiva de la íntima. Se cree que la unión de las células tumorales a la íntima produce un daño en la misma que condiciona la activación de la coagulación, liberación de factores de crecimiento e inflamación vascular<sup>2</sup>.

El inicio de las lesiones suele tener lugar entre 3 y 6 semanas antes de aparecer la clínica consistente fundamentalmente en disnea de esfuerzo que evoluciona rápidamente hasta hacerse de reposo. El cuadro cursa con hipoxemia y progresiva disfunción del ventrículo derecho<sup>6,7</sup>.

Dado el mal pronóstico de esta entidad es fundamental una alta sospecha clínica en casos de insuficiencia respiratoria con disnea rápidamente progresiva por hipertensión arterial pulmonar de reciente diagnóstico asociada o no a historia de cáncer. Las pruebas de imagen pueden ayudar al diagnóstico, aunque en ocasiones pueden encontrarse dentro de la normalidad. La radiografía de tórax y el TC pueden mostrar hallazgos de descompensación cardíaca e incluso signos indirectos de hipertensión pulmonar como dilatación de la arteria pulmonar y cavidades derechas. El TC puede mostrar de forma específica opacidades en vidrio deslustrado, nódulos centrolobulillares y engrosamiento septal sugestivos de infiltración tumoral de los tabiques alveolares y diseminación hematogénea de la patología tumoral a través de las arteriolas pulmonares<sup>7</sup>. En los casos en los que el TC no muestre imágenes sugestivas, los estudios de ventilación/perfusión pueden mostrar múltiples defectos de perfusión subsegmentarios de pequeño tamaño sugestivos de microangio-

# Notas Clínicas

patía trombótica pulmonar<sup>8</sup>. Analíticamente se puede apreciar aumento de dímero D y alteraciones compatibles con una anemia hemolítica no inmune con trombopenia por consumo, y el cateterismo cardíaco derecho sería diagnóstico de la presencia de hipertensión arterial pulmonar. Sin embargo, la prueba con mayor rendimiento diagnóstico es la biopsia pulmonar que se debería realizar en las primeras etapas de la enfermedad en las que el paciente se mantiene estable como para tolerar procedimientos invasivos, hecho que en pocas ocasiones tiene lugar<sup>2</sup>. Otra opción en estos casos es el examen citológico de sangre aspirada de un catéter ar-

terial pulmonar en cuña con una sensibilidad del 80-88% y especificidad del 82-94%<sup>2</sup>.

Hoy en día no existe tratamiento definitivo para la microangiopatía trombótica tumoral pulmonar. El manejo se basa en terapias de soporte como oxigenoterapia, manejo de la insuficiencia cardíaca e incluso uso de inotropos si fuese necesario. También está indicado el uso de la anticoagulación. Todas estas medidas terapéuticas, dado el pronóstico fatal de la enfermedad, van dirigidas fundamentalmente al soporte del paciente hasta conseguir un diagnóstico oncológico definitivo para poder iniciar un tratamiento específico<sup>7,8</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rajdev K, Madan U, McMillan S, Wilson K, Fisher K, Hein A, et al. Pulmonary Tumor Embolism and Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy Causing Rapidly Progressive Respiratory Failure: A Case Series. *J Investig Med High Impact Case Rep* [Internet]. 2022 Mar 1;10.
2. Price LC, Seckl MJ, Dorfmueller P, Wort SJ, Adir Y, Savale L. Tumoral pulmonary hypertension Number 2 in the Series "Group 5 Pulmonary Hypertension".
3. Contreras E, de La Rubia J, del Río-Garma J, Díaz-Ricart M, García-Gala JM, Lozano M. [Diagnostic and therapeutic guidelines of thrombotic microangiopathies of the Spanish Apheresis Group]. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2015 Apr 8;144(7):331.e1-331.e13.
4. Bayer G, von Tokarski F, Thoreau B, Bauvois A, Barbet C, Cloarec S, et al. Etiology and Outcomes of Thrombotic Microangiopathies. *Clin J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2019 Apr 5;14(4):557-66.
5. Lencinas G, Peres S, Aranda F, Larrañaga G de. ADAMTS-13: diagnóstico de laboratorio. *Revista Hematología* [Internet]. 2020 Apr 30;24(1):95-100.
6. Kim M, Yoon H, Kim MY, Jo IJ, Kang SY, Lee G, et al. Echocardiographic Assessment of Patients with Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy First Diagnosed in the Emergency Department. *Diagnostics* [Internet]. 2022 Feb 1;12(2).
7. Godbole RH, Saggari R, Kamangar N. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy: a systematic review. *Pulm Circ* [Internet]. 2019 Apr 1;9(2).
8. Rajdev K, Madan U, McMillan S, Wilson K, Fisher K, Hein A, et al. Pulmonary Tumor Embolism and Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy Causing Rapidly Progressive Respiratory Failure: A Case Series. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2022 Mar 1;10.